

## Polarography による 癌 反 應 (第 9 報)

主としてその早期診断的價值に關する研究

III. 吉田肉腫皮下移植實驗について

柴 田 茂 雄

札幌医科大学内科学教室 (主任 範本教授)

### Cancer Reaction by Means of Polarography (IX)

Studies Mainly on Its Early-Diagnostic Value

III. On Subcutaneous Transplantation Experiments  
of Yoshida-Sarcoma

By

SHIGEO SHIBATA

Department of Internal Medicine, Sapporo University of Medicine  
(Chief: Prof. S. TAKIMOTO)

先きに私は Polarography (以下 P) による癌反應の診斷的價值、特にその早期診斷的價值を確かめるために吉田肉腫の腹腔内移植實驗を行い、同時に行つた他の諸癌反應に比べて著しく早期に陽性となることを知つた<sup>1)</sup>。しかし P 蛋白波の変動は生体の病的反應に基く血清蛋白質の変化を指向するものであり、腹水腫瘍の如く一時に廣範圍の強力な変化を招來する機序では、24 時間目にすでに急激な波高の上昇を來し、この間に生体反應機作の詳細な觀察を行うことが不可能である。

また前報<sup>2)</sup>の如く同時に隨伴する炎症反應の關與を一應は考慮に容れなければならない。ここにおいて私は、さらに生体に與える全身反應としての影響が比較的少く、炎症反應を割合考慮する必要のない皮下移植實驗を行い、同時に前述同様、他の諸癌反應を並行實施して比較觀察した。

また本實驗においては、その陽性化をみるのみでなく、腫瘍そのものの發育と P 反應の關係を確かにし予後判断上にも何らかの意義を認むべく移植腫瘍を適時切除し、経過の觀察から、これ等の關係を追求したのでここに報告する。

### 実 驗 方 法

1) 120~150 g の Wister 系ラッテを約 1 箇月間一定食餌で飼育し、表示の如く対照 P 波高が大体一定したところで、これに吉田肉腫腹水 0.1 cc を精確に、その腹側皮下に移植し、その後、第 3, 6 及び 9 日目に亘り移植の成否を確かめて、空腹時に採血し、型の如く血清を分離し實驗に供した。

切除實驗は、同様腹側皮下に移植し、第 4 日目に P 反應の完全に陽性であることを確かめてから、その翌日腫瘍を切除し、切除後第 1, 2, 4 ないし 6 週に亘り採血してその変動を追求した。

2) P 反應の術式はこれまで同様の濾液反應に従い、波高の判定、裝置等は前報<sup>2)</sup>の方法によつた。

3) 本實驗と併行して、七條反應、Botelho 反應を行い、また各時期の血清蛋白量を屈折法により測定した。

### 実 驗 成 績

1) 本實驗に使用したラッテの血清 P 蛋白波の対照前値は平均  $W_I: 21.8$ ,  $W_{II}: 23.2$  で、正常健康ラッテ 50 匹についての波高の棄却限界以内 (その上界は  $W_I: 30.9$ ,  $W_{II}: 32.4$ ) にある。

2) 皮下移植實驗における P 波高の時間的推移は第 1

1) 柴田: 札幌医誌 5, 129 (昭 29).

2) 柴田: 札幌医誌 5, 262 (昭 29).

3) 柴田・他: 札幌医誌 3, 161 (昭 27).

表の如く、5 例の中 1 例のみ、移植後 3 日目で陰性を示すがその平均値は  $W_I: 34.5$ ,  $W_{II}: 37.1$  で、大部分 (80%) が陽性であつた。6 日目の平均値は  $W_I: 45.6$ ,  $W_{II}: 45.1$

を示し、全例陽性である。9 日目には一層と上昇を示し、無論全例陽性であつた。

即ち本実験では 3 日目頃より大体陽性轉化を示した。

第 1 表 吉田肉腫皮下移植実験成績

No	檢 査 事 項	前			3 日 目			6 日 目			9 日 目		
		$W_I$	$W_{II}$	判定	$W_I$	$W_{II}$	判定	$W_I$	$W_{II}$	判定	$W_I$	$W_{II}$	判定
1	p 反 應	20.0	20.0	(-)	33.0	35.0	(+)	44.5	46.0	(+)	47.0	51.0	(+)
	血 清 蛋 白 量	7.4%			7.2%			6.8%			6.3%		
	七 條 反 應	—			—			±			±		
	Botelho 反 應	—			—			±			+		
2	p 反 應	24.0	26.0	(-)	26.0	32.5	(+)	43.0	41.5	(+)	51.0	57.0	(+)
	血 清 蛋 白 量	7.7%			7.3%			6.9%			6.4%		
	七 條 反 應	—			干			±			+		
	Botelho 反 應	—			—			±			±		
3	p 反 應	22.0	24.0	(-)	38.0	38.0	(+)	44.5	44.0	(+)	49.0	55.0	(+)
	血 清 蛋 白 量	7.2%			7.0%			6.8%			6.5%		
	七 條 反 應	—			±			±			+		
	Botelho 反 應	—			±			±			+		
4	p 反 應	21.0	22.0	(-)	37.0	41.5	(+)	48.0	47.0	(+)	47.0	49.5	(+)
	血 清 蛋 白 量	7.0%			6.8%			6.6%			6.2%		
	七 條 反 應	—			±			±			+		
	Botelho 反 應	—			±			+			+		
5	p 反 應	22.0	24.0	(-)	38.5	39.0	(+)	48.0	47.0	(+)	42.0	47.0	(+)
	血 清 蛋 白 量	7.5%			7.2%			7.0%			6.5%		
	七 條 反 應	—			—			干			+		
	Botelho 反 應	—			干			±			+		
p 反 應 平 均 値		21.8	23.2	(-)	34.5	37.1	(+)	45.6	45.1	(+)	47.2	51.9	(+)

備考: p 反應の正常上昇  $\begin{cases} W_I: 30.9 \\ W_{II}: 32.4 \end{cases}$

3) 次に皮下移植時の七條、並びに Botelho 反應をみると七條反應は 3 日目頃に半数が疑陽性を示すが、これは 6 日目でもなお完全な陽性反應に至らず、9 日目より大体陽性化を示した。Botelho 反應もこれと大同小異で、大体 9 日目に全例が陽性となつた。

なおこの場合の血清蛋白量の変動は前報<sup>1)</sup>の腹腔内移植の時ほどには著しい減少を示さず、大体採血の影響による程度の低下を來すにすぎない。

4) 皮下腫瘍の切除実験については、第 2 表に示す如く移植後 4 日目に陽性化を示した 5 例について、その翌日、即ち第 5 日目に腫瘍を切除した。その後これ等の中の 3 例

を 1 週間目に調べると、波高の平均値は  $W_I: 43.0$ ,  $W_{II}: 43.8$  で何れもなお陽性と判定された。第 2 週目に別の 2 例を調べると平均値は  $W_I: 23.0$ ,  $W_{II}: 26.2$  で何れも陰性、第 4 週目に先きの 3 例を調べると平均値は  $W_I: 24.0$ ,  $W_{II}: 27.0$  で何れも陰性、第 6 週目には平均  $W_I: 20.2$ ,  $W_{II}: 22.3$  となり、無論陰性であつた。即ち切除後 2 週間目頃より大体前値にもどり陰性化する傾向を示した。なおこれ等の 5 例は 3 箇月後になお生存し、腫瘍の再発は認められない。

同時に手術侵襲、そのものの影響をみると大体同程度の切開を行つて P 的経過を調べると、第 2 表 (2) の如く、大体 2 週間位で正常域にかえる。

第2表 (1) 吉田肉腫皮下移植腫瘍の切除実験成績

	前		移植後4日目			切除後1週間目			切除後2週間目			切除後4週間目			切除後6週間目		
	W <sub>I</sub>	W <sub>II</sub>	W <sub>I</sub>	W <sub>II</sub>	判定	W <sub>I</sub>	W <sub>II</sub>	判定	W <sub>I</sub>	W <sub>II</sub>	判定	W <sub>I</sub>	W <sub>II</sub>	判定	W <sub>I</sub>	W <sub>II</sub>	判定
1	19.0	25.0	52.0	52.0	+	48.0	49.0	+				23.0	28.0	—	20.0	20.0	—
2	19.5	26.0	40.0	42.0	+	38.0	38.5	+				29.0	30.0	—	19.5	23.5	—
3	18.5	21.5	44.0	42.0	+	43.0	44.0	+				20.0	23.0	—	21.0	23.5	—
4	21.0	23.5	38.0	40.0	+				23.0	28.0	—						
5	21.0	25.0	44.0	49.0	+				23.0	24.5	—						
平均値	19.8	24.2	43.6	45.0	+	43.0	43.8	+	23.0	26.2	—	24.0	27.0	—	20.2	22.3	—

第2表 (2) 手術侵襲のみの影響

	前		術後1週間目			術後2週間目		
	W <sub>I</sub>	W <sub>II</sub>	W <sub>I</sub>	W <sub>II</sub>	判定	W <sub>I</sub>	W <sub>II</sub>	判定
1	23.0	24.5	35.0	35.5	+	26.0	27.5	—
2	20.5	21.5	32.0	33.5	+	23.0	24.5	—

### 総括並びに考按

以上私は P 反応の早期診断的価値を調べる目的で、前報りの吉田肉腫腹腔内移植実験に引續いて上述の理由に基づいて皮下移植実験を行い、この場合も同時に七條及び Botelho 反応との陽性化の時間的な比較を行つた。また一方本法の陽轉が移植肉腫そのものに基づくものであることを確かめるためと、同時にこの予後診断上の意義を補足せんとして皮下移植腫瘍を切除し、その後の経過を P 的に追及した。

吉田肉腫の皮下移植を行うと、3 日目には約 80%，4 日目以後には大体 100% の陽性化を認めた。これは腹腔内移植時には 36 時間目に陽性化する事実と比べ、かなり時間的に遅延するが、これは腹腔なる感受性の強い廣範な漿液膜腔と、限局性の皮下組織の反応の場としての差異によるためと考えられる。しかし同時に行つた七條、並びに Botelho 反応では大体 9 日目にほぼ同率の陽性率を示す事実と比べると、先きの実験<sup>4)</sup>同様、P 反応は極めて鋭敏であるといわなければならない。

しかも P 反応の陽性化する時期は、移植腫瘍の發育と密接な関係をもち、大体 3 ないし 4 目に著明な波高の上昇を認めるが、これは P 反応の非特異的な炎症関與、即ち

移植侵襲による反應を無視しうる証左ともいえよう。

これをさらに支持する事実として移植不成功例ではその時期においても異物侵襲の影響による波高上昇の程度にとどまり本反應としての陽性化をみとめなかつた。

次に P 反應は移植腫瘍剔出第 2 週目以後次第に波高の低下を來し、3~4 週間目には全く対照前値に戻る。

このことは先きの場合同様本法が腫瘍の發育と密接不可分の関係にあることを立証するものであり、正常化に時間を要する点は剔出術そのものの影響が重加することによると解釈される。事実大体同一程度の手術侵襲を加えただけでもラッテは約 1 週目頃まで波高の上昇（本反應としての陽性化）をつづけるが、この場合には本実験よりも軽い経過で終ることが分る。

またこの切除実験の結果は明らかに本反應の程度が予後の指標となりうることを示す。この点 Robinson & Warren<sup>4)</sup>は多数例について、悪性腫瘍の悪性度とその波高の上昇度について検討し、平行関係のあることを認め、特に外科的切除、放射線治療により、病狀の恢復に伴ない、波高の正常化することを報告し、また Winzler<sup>5)</sup>が血液 Protease が腫瘍の増殖に伴なつて増量し、腫瘍の剔出により正常に戻ることを動物実験により確認し、この Protease と称するものが P 反應の主要因子であると推論している点にも一致する。

なお予後判定上に P の果す役割については、Müller & Davis<sup>6)</sup>或いは Butler<sup>7)</sup>等も高く評價しているが、以上の実験結果も全くこの見解を支持するものである。

なお今回の実験では血清蛋白質の質的変化は別として、その量的変動は前報<sup>2)</sup>の如き対照採血時のそれと大体同一範囲内にあり、著変をみとめなかつた。

4) Robinson, A. M. & Warren, F. L.: J. Path. & Bact. 60, 152 (1948).  
5) Winzler, R. J. et al.: J. Natl. Cancer Inst. 4, 417 (1944).

6) Müller, O. H. & Davis, J. S.: Arch. Biochem. 15, 39 (1947).  
7) Butler, L. O.: Brit. J. Cancer 5, 225 (1951).

このことは別に佐藤<sup>8)</sup>が発表するが、本法の陽性化には血清蛋白量の変動も無論影響するが、悪性腫瘍によるその質的变化と密接な関係をもつことを示すものといえよう。

### 結 論

今回は P 反応の早期診断的価値を吉田肉腫皮下移植実験、並びにその切除実験に訴えて調査し、

同時に本法の予後判定上に果す役割を検討した。その結果、皮下移植時には P 反応は第 3 日目より陽轉し、これに対して七條、Botelho 反応は大體 9 日目に始めて陽性化した。一方皮下腫瘍切除例では、第 2 週目より波高の低下を示し、予後判定上にも資しうることをみとめた。

(昭和 29. 3. 29 受付)

### Summary

The early-diagnostic merit of the polarographical cancer reaction was investigated by means of subcutaneous transplantation experiments with subsequent excisions of Yoshida's sarcoma. The significance of the reaction in foreseeing the prognosis was conjectured simultaneously.

After subcutaneous transplantations, the reaction became positive within 3 days, while Shichijo's and Botelho's reaction did not, even within 9 days.

On the other hand, the wave-heights of the reaction began to fall in the second week after excisions of the subcutaneous tumors. It is suggested, therefore, that this reaction may also be a prognostic aid.

(Received Mar. 29, 1954)

8) 佐藤：北海道医学会発表 (昭 28 年 11 月).